

PCT

**ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE**  
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : C07H 17/08		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/10251 (43) Date de publication internationale: 20 mars 1997 (20.03.97)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/01384 (22) Date de dépôt international: 10 septembre 1996 (10.09.96) (30) Données relatives à la priorité: 95/10601 11 septembre 1995 (11.09.95) FR		(81) Etats désignés: AL, AM, AU, BB, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KG, KP, KR, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): ROUSSEL UCLAF [FR/FR]; 102, route de Noisy, F-93230 Romainville Cédex (FR). (72) Inventeurs; et (73) Inventeurs/Déposants (US seulement): BONNET, Alain [FR/FR]; D56, La Buissonnière, 3, rue Ferdinand-Buisson, F-77100 Meaux (FR). DELTHIL, Michel [FR/FR]; 4, allée des Peupliers, F-93130 Noisy-le-Sec (FR). MAZURIE, Alain [FR/FR]; 19, rue Robert-Schuman, F-93410 Vaujours (FR). (74) Mandataire: TONNELLIER, Marie-José; Roussel Uclaf, 111, route de Noisy, F-93235 Romainville Cédex (FR).		Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(54) Title: NOVEL 5-O-DEOAMINYL 6-O-METHYL ERYTHRONOLIDE A DERIVATIVES, METHOD FOR PREPARING SAME AND APPLICATION THEREOF FOR PREPARING BIOLOGICALLY ACTIVE PRODUCTS (54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DE LA 5-O-DESOSAMINYL 6-O-METHYL ERYTHRONOLIDE A, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION A LA PREPARATION DE PRODUITS BILOGIQUEMENT ACTIFS			
(57) Abstract  Compounds of formula (I), wherein OR <sub>1</sub> , OR <sub>2</sub> and OR <sub>3</sub> are hydroxyl radicals protected so as to form easily cleavable radicals, are useful for preparing antibiotic products.  (57) Abrégé  L'invention a pour objet les composés de formule (I) dans lesquels OR <sub>1</sub> , OR <sub>2</sub> et OR <sub>3</sub> représentent des radicaux hydroxyles bloqués sous forme de radicaux facilement clivables. Les composés de formule (I) peuvent être utilisés pour préparer des produits antibiotiques.			

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malte
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LJ	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Liberia	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lithuanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettanie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

NOUVEAUX DERIVES DE LA 5-O-DESOSAMINYL 6-O-METHYL ERYTHRONOLIDE A, LEUR  
PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION A LA PREPARATION DE PRODUITS  
BIOLOGIQUEMENT ACTIFS.

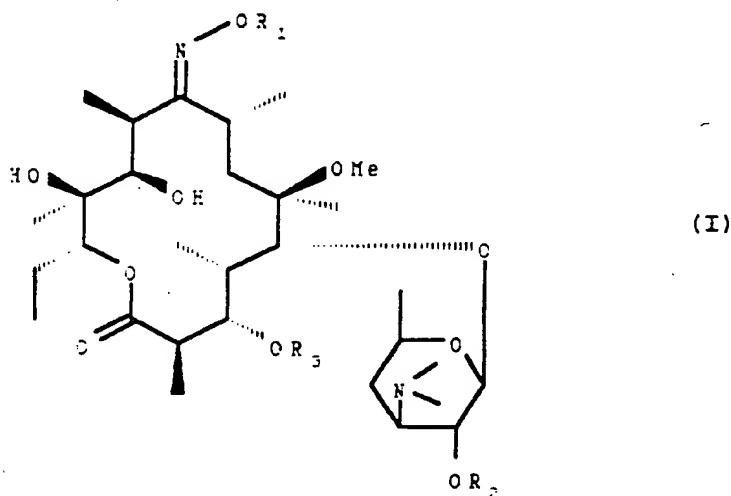
5

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la 5-O-désosaminyl 6-O-méthyl érythronolide A, leur procédé de préparation et leur application à la préparation de produits biologiquement actifs.

10 L'invention a pour objet les composés de formule (I) :

15

20

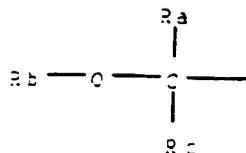


25 dans lesquels :

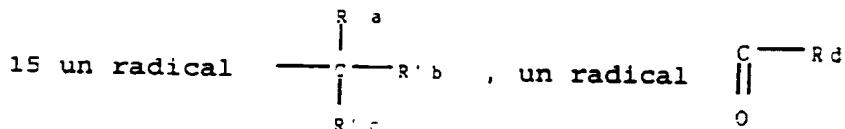
ou bien R<sub>1</sub> représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou par un ou plusieurs radicaux aryle renfermant jusqu'à 14 atomes de 30 carbone,

ou bien R<sub>1</sub> représente un radical aryle renfermant jusqu'à 14 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, alkényle ou alkynyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, alkoxy ou alkylthio renfermant 35 jusqu'à 8 atomes de carbone, nitro, CF<sub>3</sub> ou par un ou plusieurs atomes d'halogène,

ou bien R<sub>1</sub> représente un radical :



dans lequel Ra représente un radical alkyle ou alkoxy renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,  
 Rb représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un hétéroatome,  
 10 Rc représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,  
 R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent un radical trialkylsilyle dans lequel le radical alkyle renferme jusqu'à 8 atomes de carbone,



dans lesquels R'a, R'b, R'c et Rd représentent un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou un radical aralkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs des substituants indiqués  
 20 ci-dessus pour R<sub>1</sub>.

Dans la définition des composés de l'invention :

- le radical alkyle, alkényle ou alkynyle est de préférence un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, terbutyle, décyle ou dodécyle, vinyle, allyle, éthyne, propynyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle,
- l'halogène est de préférence le fluor ou le chlore, ou le brome,
- le radical aryle est de préférence le radical phényle, ou  
 30 un radical naphtyle,
- le radical aralkyle est de préférence un radical  $(\text{C}_6\text{H}_5) - (\text{CH}_2)_n$ , n étant un nombre entier compris entre 1 et 6, par exemple le nombre 1, 2, 3 ou 4 ; le radical aralkyle peut

être par exemple, un radical benzyle éventuellement substitué ou un radical trityle,

- le radical alkyloxy est de préférence un radical méthoxy, éthoxy, propyloxy isopropyloxy, n-butyloxy, isobutyloxy,

5 tert-butyloxy, n-pentyloxy, isopentyloxy, sec-pentyloxy, tert-pentyloxy, néopentyloxy, n-hexyloxy, sec-hexyloxy, tert-hexyloxy,

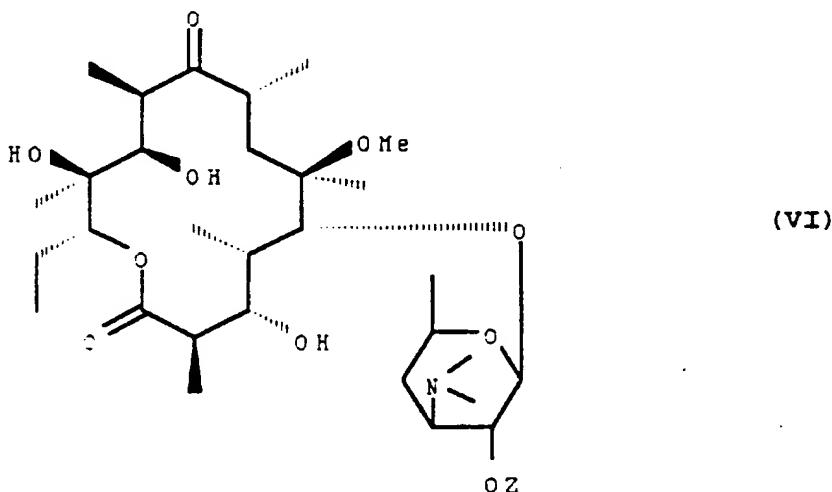
10 - le radical alkylthio correspondant peut être utilisé en reprenant les mêmes valeurs et en remplaçant l'atome d'oxygène par un atome de soufre, exemple : méthylthio, éthylthio. De plus, l'atome de soufre peut être oxydé, exemple : méthylsulfinyle, méthylsulfonyle.

Les composés de l'invention peuvent être utilisés pour la préparation des composés de formule (VI) :

15

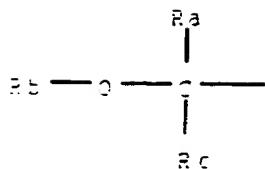
20

25



dans lesquels Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe-  
30 ment protecteur comme le reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, un radical trialkylsilyle ou terbutyle. Les composés de formule (VI) sont décrits et revendiqués dans la demande de brevet européen 0 487 411, en tant qu'intermédiaires utiles notamment pour la 35 préparation de produits antibiotiques.

L'invention a plus particulièrement pour objet, les composés de formule (I) dans lesquels R<sub>1</sub> représente un radical



10 dans lequel Ra, Rb et Rc conservent la même signification que précédemment et notamment ceux dans lesquels Ra, Rb et Rc représentent un radical méthyle ainsi que les composés de  
15 formule (I) dans lesquels R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent tous les deux un radical trialkylsilyle et notamment ceux dans lesquels R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent un radical triméthylsilyle.

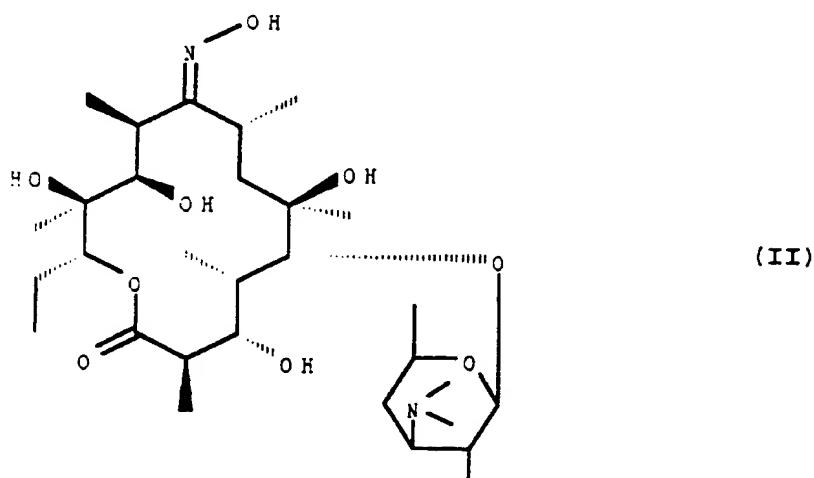
L'invention a plus particulièrement pour objet le composé de formule (I) dont la préparation est donnée ci-  
15 après dans la partie expérimentale.

20 L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis précédem-  
ment, caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (II) :

20

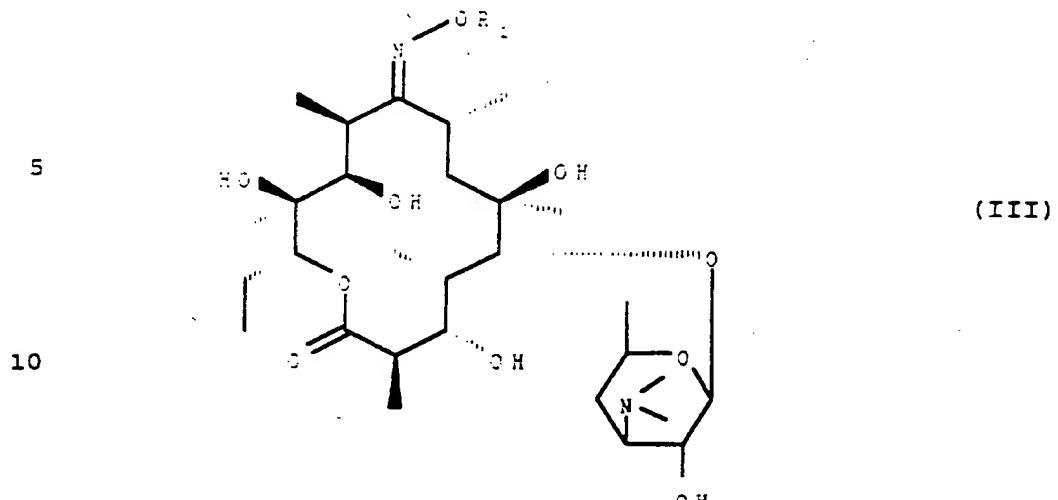
25

30

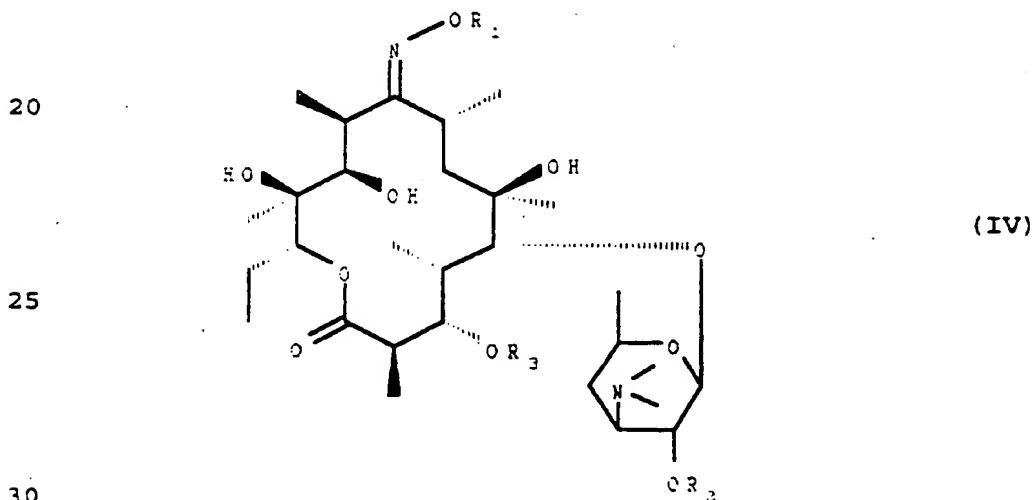


à l'action d'un agent de blocage de l'oxime en 9, pour obte-  
nir un composé de formule (III) :

35



15 dans lequel  $R_1$  conserve sa signification précédente, que l'on soumet à l'action d'un agent de blocage de l'hydroxyle en 3 et/ou en 2' pour obtenir le composé de formule (IV) :



dans lequel  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  conservent leur signification précédente, que l'on soumet à l'action d'un agent de méthylation de l'hydroxyle en 6, pour obtenir le composé de formule (I) correspondant.

35 Le composé de formule (II) utilisé comme produit de départ est un produit connu décrit par Le Mahieu et Coll. dans J. Med. Chem. 17 (9) 953-956 (1974).

Dans un mode de réalisation préféré du procédé de

l'invention :

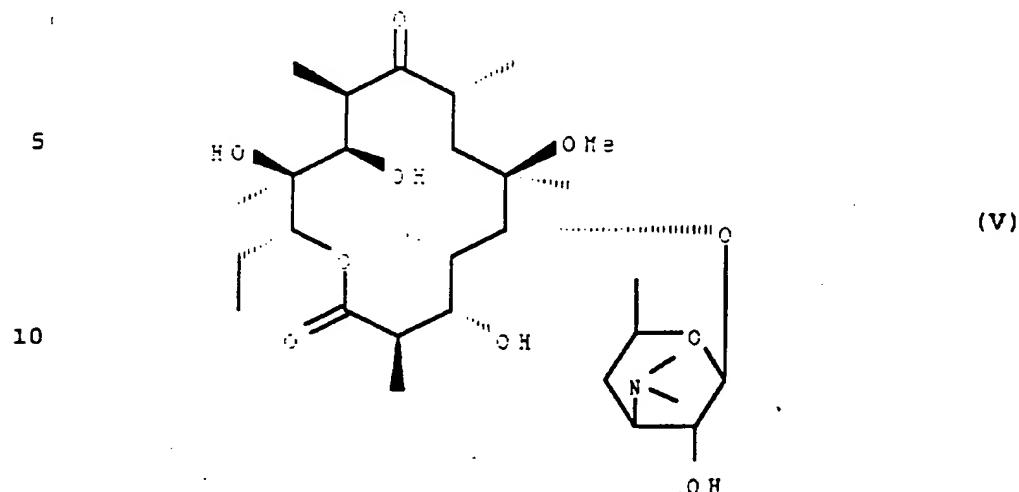
- l'oxime en 9 est protégée sous forme de cétal, de thiocétal,
- les groupements 3-OH et 2'-OH sont bloqués par des groupements triméthylsilyle,
- la méthylation est réalisée au moyen de l'iodure de méthyle en présence d'une base par exemple la potasse, la soude, un hydrure tel que l'hydrure de sodium, un terbutylate de métal alcalin comme par exemple le terbutylate de potassium ou encore en présence de 1,5-diazabicyclo [4.3.0] non-5-ène ou de 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-ène.

L'invention a également pour objet à titre de produits chimiques nouveaux les produits de formule (III) et de formule (IV) obtenus lors de la mise en œuvre du procédé de l'invention. L'invention a plus particulièrement pour objet les produits de formules (III) et (IV) dont la préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale.

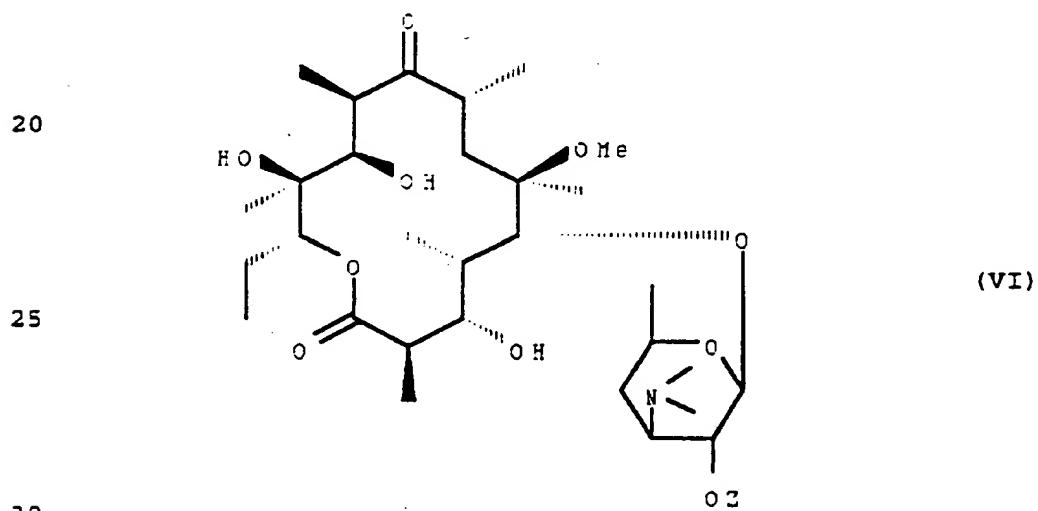
L'invention a également pour objet l'application des composés de formule (I), caractérisée en ce que l'on soumet le composé de formule (I) aux étapes suivantes :

- libération de l'oxime en 9,
- libération de l'hydroxyle en 3 et 2',
- protection de l'hydroxyle en 2'.

L'invention a notamment pour objet l'application caractérisée en ce que l'on soumet un composé de formule (I) à l'action de l'acide formique en présence de bisulfite de sodium ou de métabisulfite de sodium pour obtenir directement le composé de formule (V) :

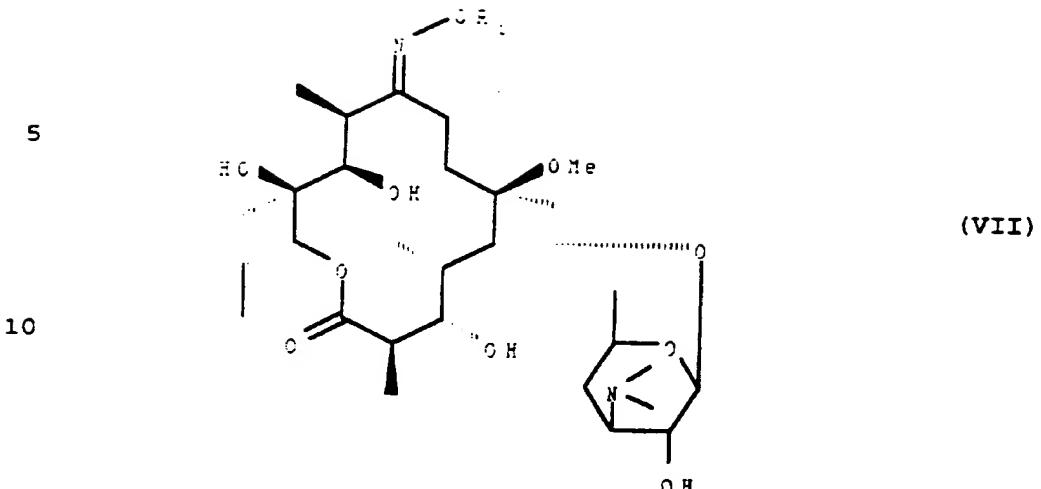


15 que l'on soumet à l'action d'un agent de protection de l'hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (VI) :

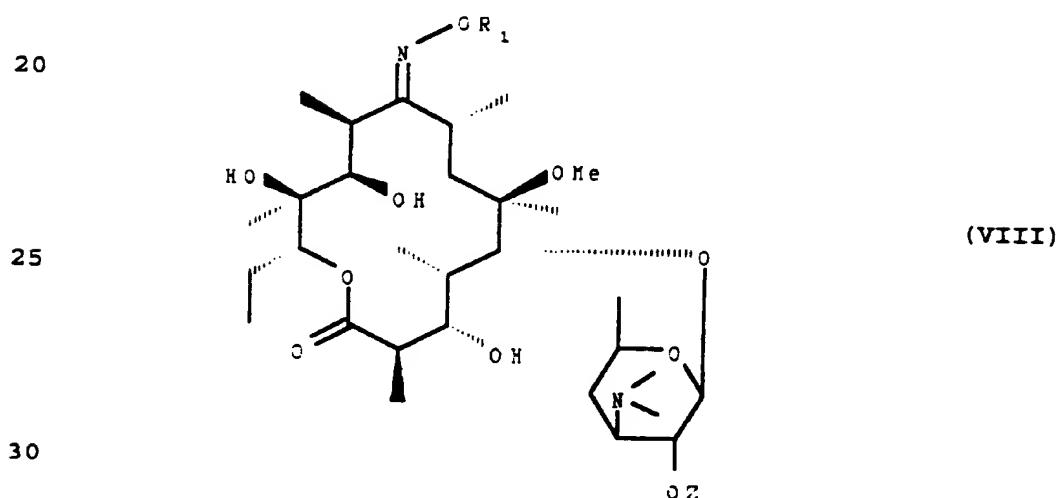


dans laquelle Z représente un groupement protecteur comme le reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou un radical trialkylsilyle, terbutyle ou triphénylméthyle.

35 L'invention a en outre pour objet, l'application caractérisée en ce que l'on soumet un composé de formule (I), à l'action d'un agent de libération de l'hydroxyle en 3 et en 2' pour obtenir le composé de formule (VII) :

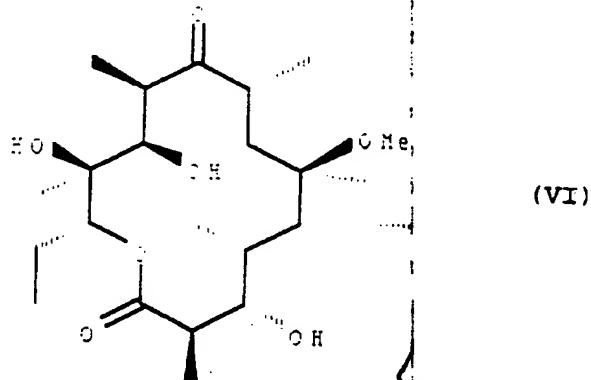


15 dans laquelle  $R_1$  conserve sa signification précédente, que l'on soumet à l'action d'un agent de protection du groupement OH en 2' pour obtenir le composé de formule (VIII) :



30  
35 dans laquelle  $R_1$  conserve sa signification précédente et Z représente un groupement protecteur comme défini précédemment, que l'on soumet à l'action d'un agent de libération du groupement 9-oxo pour obtenir le composé de formule (VI) correspondant :

5



10

15 dans laquelle Z conserve sa signification précédente.

Les exemples suivants illustrent sans toutefois la limiter.

EXEMPLE 1 : 9-O-(1-méthoxy-1-méthyle-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-hexopyranosyl)-2',3-O-bis(triméthylsilyl)érythromycine,  
20 Stade A : 9-O-(1-méthoxy-1-méthyle-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-pyranosyl)  
érythromycine,

On agite pendant une demi-heure  
25 ambiante 8,14 g de 9-oxime de 3-C-méthyl-  
3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosine, 81,5 ml  
de chlorure de méthylène, 9,65 ml propène et  
2,44 g de chlorhydrate de pyridine ajoute 80 ml  
d'une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>. On décante  
30 la phase organique qu'on lave parallèlement. On  
réextrait les phases aqueuses par  $\text{H}_2\text{O}$ . On sèche  
la phase organique sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et l'ant sous  
pression réduite. On récupère 9 g rétréché.  
Rendement 98,5 %.

### 35 Résultats analytiques :

RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)

0,84 (t) : CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub> ; 1,07 (d) - 1,01, 1,26 (d) x2 :  
les CH<sub>3</sub>-CH ; 2,25 (s) : N(Me)<sub>2</sub> ; } 2,64 (dq) :

$H_2$  : 2,72 (q1) :  $H_{10}$  : 3,22 (s) : OMe ; -3,25 :  $H'_2$  ; 3,51 (d) :  $H_5$  ; 3,58 (dl) :  $H_3$  ; 3,68 (sl) :  $H_{11}$  ; -3,50 (m) :  $H'_5$  ; -3,62 (m) :  $H_8$  ---> E ; 4,41 (d) :  $H'_1$  ; 5,23 (dd) :  $H_{13}$  ; 2,36-4,48-3,58 : H mobiles.

5 Stade B : 9-O-(1-méthoxy-1-méthyléthyl) oxime de 3-O-de(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-2',3-O-bis(triméthylsilyl) érythromycine,

On agite un mélange de 6,62 g de produit préparé au stade précédent, 66 ml de  $CH_2Cl_2$ , 2,95 ml de N-triméthylsilyl imidazole, 1,7 ml de chlorure de triméthylsilyle, 45 minutes à température ambiante. On ajoute 50 ml d'une solution saturée de  $NaHCO_3$ . On décante la phase organique qu'on lave avec 30 ml d'eau salée. On réextract les phases aqueuses par 40 ml de  $CH_2Cl_2$ . On sèche la phase organique sur  $Na_2SO_4$  et évapore le solvant sous pression réduite. On récupère 7,5 g de produit recherché. Rendement : 92,9 %.

#### Résultats analytiques :

RMN ( $CDCl_3$ , 300 Mhz)

0,12-0,16 les OTMS ; 0,84 (t) :  $CH_3-CH_2$  ; 1,16 (x2)-1,38-20 1,45-1,47-1,00-1,25 : les  $CH_3-CH$  ; 2,23 (s) :  $N(Me)_2$  ; 2,47 (m) :  $H'_3$  ; 2,71 (m) :  $H_2$  et  $H_{10}$  ; 3,16 (dd) :  $H'_2$  ; 3,22 (s) : OMe ; 3,45 (m) :  $H'_5$  ; 3,58 (d) :  $H_5$  ; 3,66 :  $H_8$  ---> E ; 3,66 (s) :  $H_{11}$  ; 3,98 (dl) :  $H_3$  ; 4,2 (dd) :  $H'_1$  ; 5,14 (dd) :  $H_{13}$  ; 1,90 (s)-3,10-4,44 : OH.

25 Stade C : 9-O-(1-méthoxy-1-méthyléthyl) oxime de 3-O-de(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-2',3-O-bis(triméthylsilyl) 6-O-méthyl érythromycine,

On agite 1,24 g de produit préparé au stade précédent, 8,7 ml d'un mélange diméthyl sulfoxyde/tétrahydrofurane 1/1, 30 190  $\mu$ l de iodure de méthyle, 161 mg de potasse en poudre à 90 %, 2 heures à température ambiante. On ajoute 10 ml d'AcOEt et 10 ml d'une solution de phosphate monosodique 0,5 M. Après décantation et réextraction à l'AcOEt, on lave la phase organique par 5 ml d'eau, la sèche sur  $Na_2SO_4$  et 35 concentre le filtrat sous pression réduite. On obtient 1,2 g du produit recherché. Rendement : 95 %.

#### Résultats analytiques :

RMN ( $CDCl_3$ , 300 Mhz)

11

Structure possible, on localise à 0,11 et 0,20 les SiMe<sub>3</sub>, 0,84 (t) : CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub> ; 0,95 (d)-0,97(d)-1,14(d)-1,17(d) x 2 : les CH<sub>3</sub>-CH ; 1,18-1,35-1,40-1,48 les CH<sub>3</sub>-CH ; 2,22 (s) : N(Me)<sub>2</sub> ; 2,46 (m) : H'<sub>3</sub> ; 2,61 (ql) : H<sub>10</sub> ; 2,72 (dq) : H<sub>2</sub> ; 5 3,01 (s) : OMe ; 3,13 (dd) : H'<sub>5</sub> ; 3,22 (s) : OMe chaîne ; 3,45 (m) : H'<sub>5</sub> ; -3,70 : H<sub>8</sub> ---> E ; -3,68 (m) : 2H (H<sub>3</sub>,H<sub>5</sub>) ; 3,79 (sl) 1H ---> H<sub>11</sub> ; 4,24 (d) : H'<sub>1</sub> ; 5,15 (dd) : H<sub>13</sub> ; 3,29 (s) et 4,52 les OH.

Application 1 : 2'-O-acétyl 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine  
Stade A : 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine

On agite un mélange de 513 mg du produit de l'exemple 1, 5 ml d'EtOH/eau 1/1, 425 mg de bisulfite de sodium, 115 µl 15 d'acide formique, une demi-heure au reflux. Après refroidissement à température ambiante, on ajoute 5 ml d'une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>. On agite le mélange 5 minutes puis on extrait par 2 fois à l'AcOEt. On lave les phases d'extraction par 5 ml d'une solution saturée de NaCl. On sèche la phase 20 organique sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évapore le solvant sous vide. On obtient 180 mg de produit recherché, après chromatographie sur silice avec éluant : AcOEt 95/MeOH 3/TEA 2. Rendement 48 %.

Résultats analytiques :  
25 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 250 Mhz)

Spectre identique aux données de la littérature  
5,17 (d) : H<sub>13</sub> ; 4,38 (d) : H'<sub>1</sub> ; 3,93 (sl) : H mobile ; 3,85 (s) : H<sub>11</sub> ; 3,68 (s) : H<sub>5</sub> ; 3,54 à 3,62 (m) : H<sub>3</sub>, H'<sub>5</sub> : 3,24 (m) : H'<sub>2</sub> ; 2,98 (s) : OMe ; 2,25 (s) : N(Me)<sub>2</sub> ; 1,37-1,31-30 1,27-1,25-1,21-1,18-1,14-1,11 : les CH<sub>3</sub>-CH ; 0,83 (t) : CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>.

Stade B : 2'-O-acétyl 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine

On soumet le produit du stade précédent à l'action de 35 l'anhydride acétique et obtient le produit recherché.

Application 2 : 2'-O-acétyl 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine  
Stade A : 9-O-(1-méthoxy 1-méthyléthyl) oxime de 3-O-dé(2,6-

didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine

On ajoute à un mélange de 2,75 g du produit de l'exemple 1, 5,5 ml de tétrahydrofurane rapidement à température ambiante, 8,25 ml de fluorure de tétrabutyl ammonium 1M dans le tétrahydrofurane, puis on agite 45 minutes. On ajoute alors un mélange de 15 ml d'acétate d'éthyle et 15 ml d'eau glacée. Après décantation, on réextract la phase organique par 3 ml d'eau. On ajoute à la phase aqueuse 0,82 ml d'ammoniaque concentrée. On extrait la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique par 3 ml d'une solution d'eau saturée de chlorure de sodium puis la sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant sous pression réduite. On récupère 2,17 g de produit recherché. Rendement 15 95,7 %.

Résultats analytiques :

RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 Mhz)

0,84 (t) :  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$  ; 0,97 (d) - 1,10 (d) - 1,18 (d) - 1,24 (d) - 1,26 (d)  
les  $\text{CH}_3\text{-CH}$  ; 1,20-1,40 (x 2) - 1,48 les  $\text{CH}_3\text{-C}$  ; 2,26 (s) :  
20 N(Me)<sub>2</sub> ; 2,13 (ql) : H<sub>4</sub> ; 2,48 (m) : H'<sub>3</sub> ; -2,66 : H<sub>10</sub> et  
H<sub>2</sub> ; 2,98 (s) : OMe en 6 ; 3,22 (s) : OMe chaîne ; -3,26 :  
H'<sub>2</sub> ; -3,54 : H<sub>3</sub> et H'<sub>5</sub> ; 3,68 (s) - 3,83 (d) : H<sub>5</sub> et H<sub>11</sub> ;  
-3,73 (m) H<sub>8</sub> ---> E ; 4,38 (d) : H'<sub>1</sub> ; 5,23 (dd) : H<sub>13</sub>.  
Stade B : 9-O-(1-méthoxy 1-méthyléthyl) oxime de 2'-O-acétyl  
25 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-  
hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine

Un mélange de 2,17 g de produit préparé au stade précédent, 22 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 390  $\mu\text{l}$  d'anhydride acétique, est agité une heure et demie à la température ambiante. On ajoute 22 ml 30 d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. On lave la phase organique par 10 ml d'eau salée. On réextract les phases aqueuses par  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, puis évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris dans 4,25 ml d'éther isopropylique puis 14,9 ml d'heptane. Après 5 minutes d'agitation le précipité est essoré puis lavé à l'heptane. Après séchage on récupère 1,72 g de produit recherché (cristaux incolores) PF = 200°C. Rendement 74,7 %.

**Résultats analytiques :**RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300 Mhz)

0,83 (t) :  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$  ; 0,92 (d) - 0,97 (d) - 1,17 (d) - 1,28 (d) - 1,30 (d)  
les  $\text{CH}_3\text{-CH}$  ; 1,18-1,29-1,40-1,47 les  $\text{CH}_3\text{-C}$  ; 2,06 (s) : OAc ;  
5 2,26 (s) :  $\text{N}(\text{Me})_2$  ; 2,59 (ql) :  $\text{H}_{10}$  ; 2,69 (m) :  $\text{H}'_3$  et  $\text{H}_2$  ;  
2,95 (s) : OMe en 6 ; 3,22 (s) : OMe chaîne ; -3,47 :  $\text{H}_3$  ;  
 $\text{H}_8$  et  $\text{H}'_5$  ; 3,73 (d) :  $\text{H}_5$  et 3,79 (s1) :  $\text{H}_{11}$  ; 4,60 (d) :  
 $\text{H}'_1$  ; 4,77 (dd) :  $\text{H}'_2$  ; 5,23 (dd) :  $\text{H}_{13}$  ; 1,72 (d) - 3,32 -  
4,63 : H mobiles.

10 **Stade C** : 2'-O-acétyl 3-O-dé(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribo-hexopyranosyl) 6-O-méthyl érythromycine

Un mélange de 180 mg de produit préparé au stade précédent, 1,8 ml de éthanol/eau 1/1, 23  $\mu\text{l}$  d'acide formique à 98 %, 180 mg de bisulfite de sodium, est agité 3 heures et 15 demie au reflux. On refroidit à la température ambiante et l'on ajoute 1,8 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Après 3 minutes d'agitation, on extrait par 2 fois avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . On lave la phase organique par 2 ml d'une solution aqueuse saturée de NaCl. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium et évapore le solvant sous pression réduite. Après purification du résidu par chromatographie sur silice en eluant avec de l'acétate d'éthyle à 2 % de tétrahydrofurane, on récupère 43 mg de produit recherché. Rendement 27 %.

25 **Résultats analytiques :**

IR :

-OH  $3626 \text{ cm}^{-1}$  (Max)

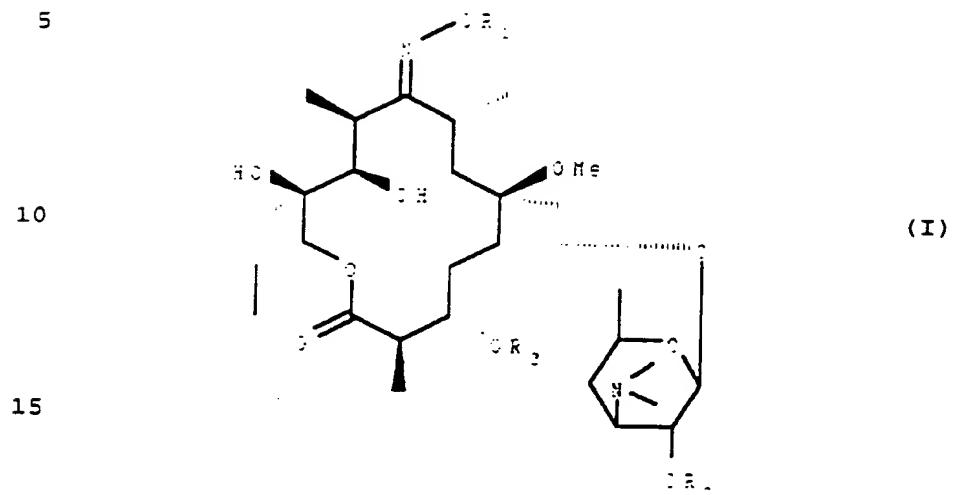
$3500 \text{ cm}^{-1}$

>=O  $1735 \text{ cm}^{-1}$

30  $1689 \text{ cm}^{-1}$ .

REVENDICATIONS

1) Les composés de formule (I) :

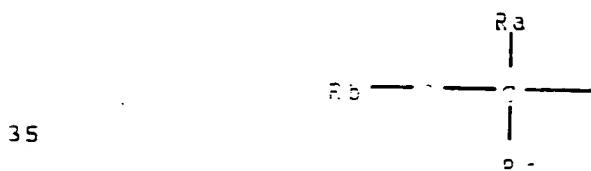


dans lesquels :

ou bien  $R_1$  représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8  
20 atomes de carbone substitué par un ou plusieurs radicaux  
alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou par un ou  
plusieurs radicaux aryle renfermant jusqu'à 14 atomes de  
carbone,

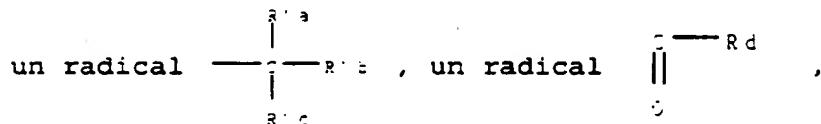
ou bien  $R_1$  représente un radical aryle renfermant jusqu'à 14  
25 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plu-  
sieurs radicaux alkyle, alkényle ou alkynyle renfermant  
jusqu'à 8 atomes de carbone, alkoxy ou alkylthio renfermant  
jusqu'à 8 atomes de carbone, nitro,  $CF_3$  ou par un ou plu-  
sieurs atomes d'halogène,

30 ou bien  $R_1$  représente un radical :



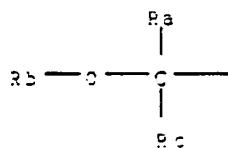
dans lequel  $R_a$  représente un radical alkyle ou alkoxy renfer-  
mant jusqu'à 8 atomes de carbone,

R<sub>b</sub> représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un hétéroatome,  
R<sub>c</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,  
5 R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents, représentent un radical trialkylsilyle dans lequel le radical alkyle renferme jusqu'à 8 atomes de carbone,



10 dans lesquels R'<sub>a</sub>, R'<sub>b</sub>, R'<sub>c</sub> et R<sub>d</sub> représentent un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou un radical aralkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs des substituants indiqués ci-dessus pour R<sub>1</sub>.

15 2) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1 dans lesquels R<sub>1</sub> représente un radical



20 dans lequel Ra, Rb et Rc conservent la même signification que dans la revendication 1.

3) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 2, dans lesquels Ra, Rb et Rc représentent un radical méthyle.

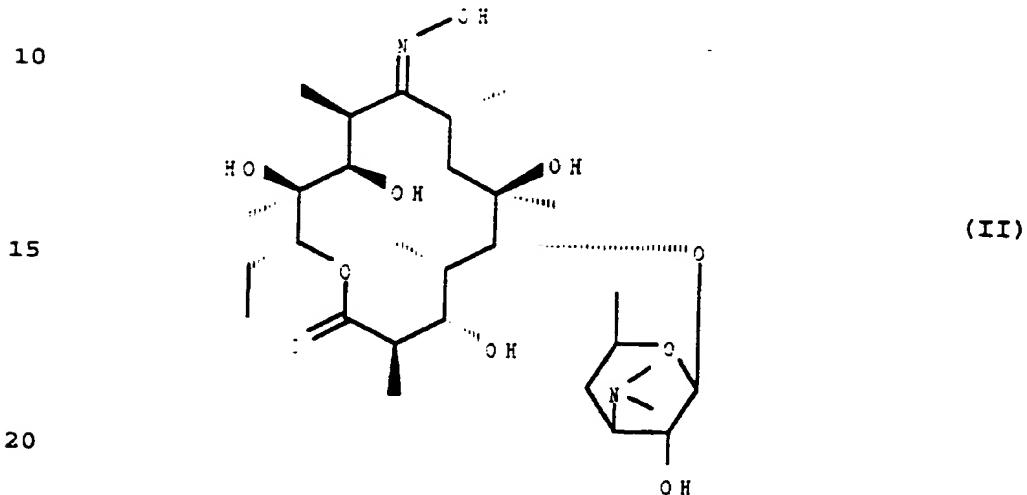
25 4) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une des revendications 1 à 3, dans lesquels R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent tous les deux un radical trialkylsilyle.

5) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 4, dans lesquels R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent un radical triméthylsilyle.

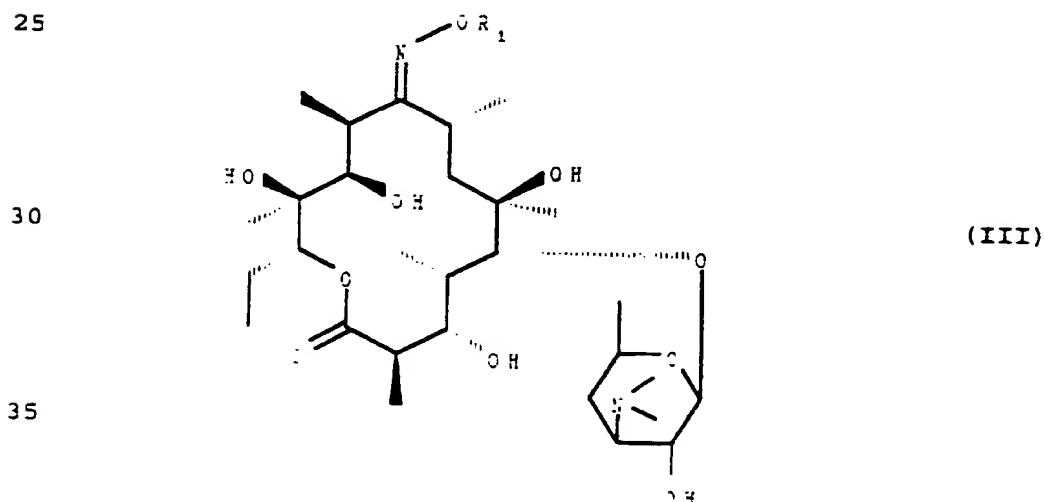
30 6) Le composé de formule (I) définie à la revendication 1 dont le nom suit :

9-O-(1-méthoxy-1-méthylethyl) oxime de 3-O-de(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-2'O,3-O-bis(triméthysilyl)-6-O-méthyl érythromycine.

7) Procédé de préparation des composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on soumet le composé de formule (II) :

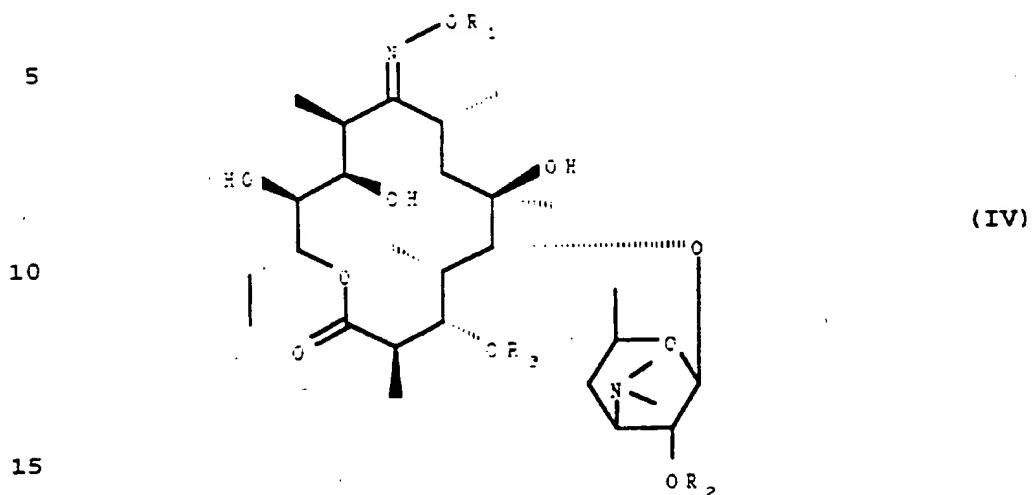


à l'action d'un agent de blocage de l'oxime en 9, pour obtenir un composé de formule (III) :



dans lequel R<sub>1</sub> conserve sa signification précédente, que l'on

soumet à l'action d'un agent de blocage de l'hydroxyle en 3 et en 2' pour obtenir le composé de formule (IV) :



5 dans lequel  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  conservent leur signification précédente, que l'on soumet à l'action d'un agent de méthylation  
10 de l'hydroxyle en 6, pour obtenir le composé de formule (I)  
15 correspondant.

8) Procédé de préparation selon la revendication 7, caractérisé en ce que la méthylation du composé de formule (IV) est réalisée au moyen de l'iодure de méthyle en présence d'une base.

25 9) A titre de produits chimiques, les composés de formules (III) et (IV) tels que définis à la revendication 7.

10) A titre de produits chimiques définis à la revendication 9, les produits suivants :

la 9-O-(1-méthoxy-1-méthyléthyl) oxime de 3-O-de(2,6-didéoxy-  
30 3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) érythromy-  
cine,

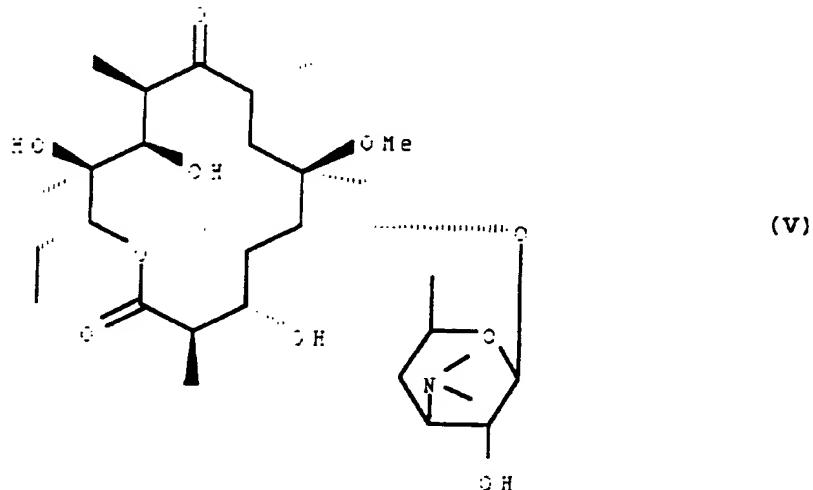
la 9-O-(1-méthoxy-1-méthyléthyl) oxime de 3-O-de(2,6-didéoxy-  
3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-2'O,3-O-  
bis(triméthylsilyl) érythromycine.

35 11) Application des composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que l'on soumet le composé de formule (I) aux étapes suivantes :

- libération de l'oxime en 9,
- libération de l'hydroxyle en 3 et 2',
- protection de l'hydroxyle en 2'.

12) Application selon la revendication 11, caractérisée en ce  
 que l'on soumet un composé de formule (I) à l'action de  
 l'acide formique en présence de bisulfite de sodium ou de  
 métabisulfite de sodium, pour obtenir directement le composé  
 de formule (V) :

10



15

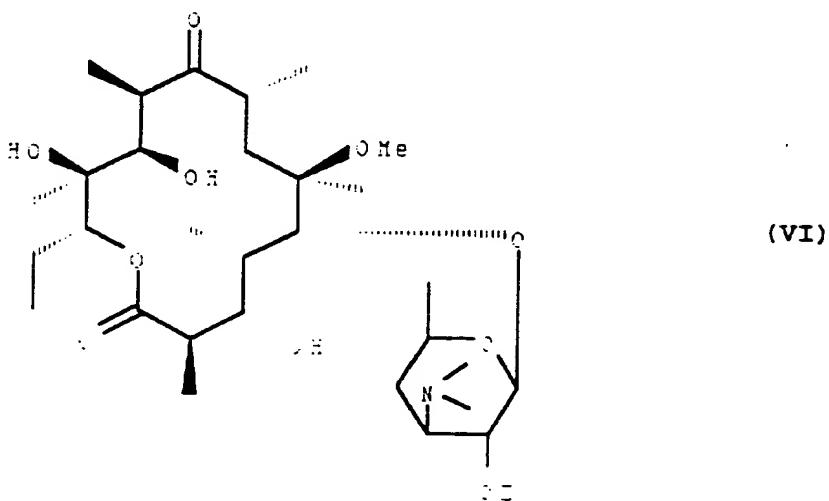
20

que l'on soumet à l'action d'un agent de protection de  
 l'hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (VI) :

25

30

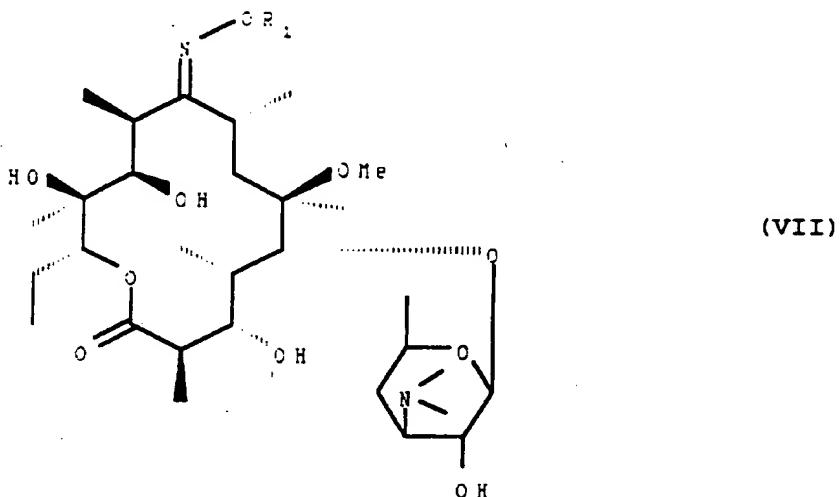
35



dans laquelle Z représente un groupement protecteur comme le reste d'un acide carboxylique renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, un radical trialkylsilyle, terbutyle ou triphényméthyle.

5 13) Application selon la revendication 11, caractérisée en ce que l'on soumet un composé de formule (I) à l'action d'un agent de libération de l'hydroxyle en 3 et en 2' pour obtenir le composé de formule (VII) :

10



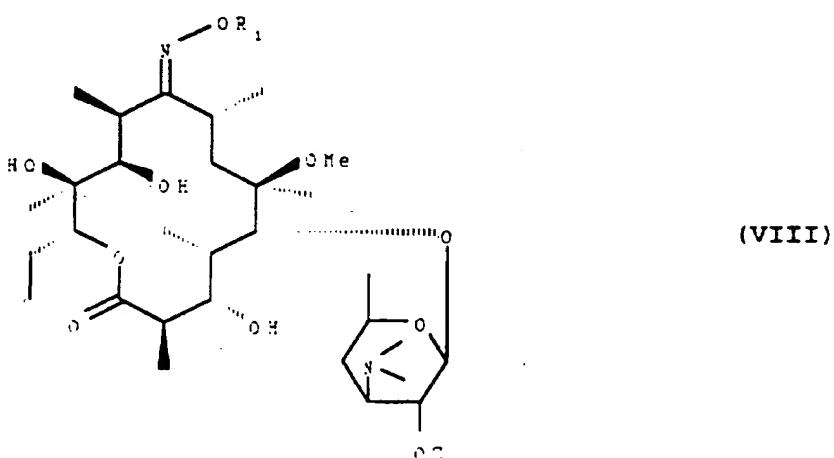
15

20

dans laquelle R<sub>1</sub> conserve sa signification précédente, que l'on soumet à l'action d'un agent de protection du groupement OH en 2' pour obtenir le composé de formule (VIII) :

30

35

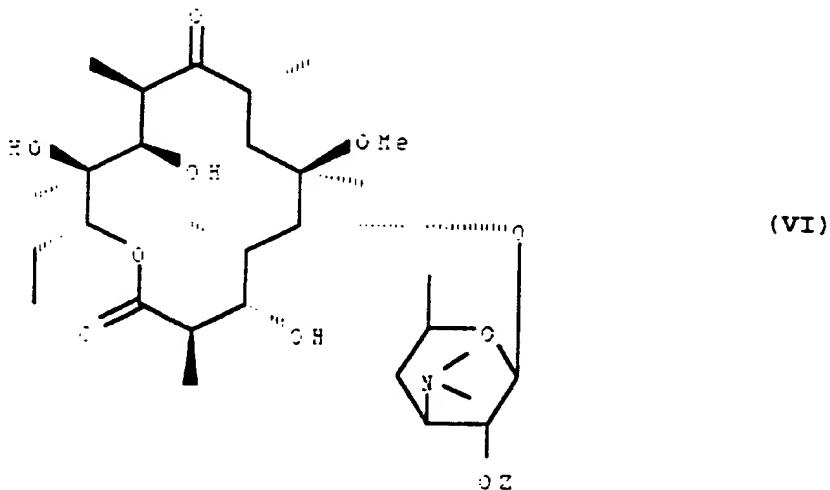


dans laquelle R<sub>1</sub> conserve sa signification précédente et Z représente un groupement protecteur, que l'on soumet à l'action d'un agent de libération du groupement 9-oxo pour obtenir le composé de formule (VI) correspondant :

5

10

15



dans laquelle Z conserve sa signification précédente.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 96/01384A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07H17/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07H

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 272 110 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22 June 1988 see the whole document ---	1
A	EP,A,0 619 320 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 12 October 1994 see the whole document ---	1
A	EP,A,0 619 319 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 12 October 1994 see the whole document -----	1

 Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*A\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

11 November 1996

26 -11- 1996

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patendaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scott, J

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

Int'l Search Application No

PLT/FR 96/01384

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-272110	22-06-88	DE-A-	3785315	13-05-93
		JP-B-	2526951	21-08-96
		JP-A-	63264495	01-11-88
		KR-B-	9600434	06-01-96
		US-A-	4990602	05-02-91
<hr/>				
EP-A-619328	12-10-94	AU-B-	667334	21-03-96
		AU-B-	663145	28-09-95
		AU-A-	3172793	28-07-93
		AU-A-	3172893	28-07-93
		CA-A-	2126664	08-07-93
		CA-A-	2126665	08-07-93
		EP-A-	8619319	12-10-94
		WO-A-	9313115	08-07-93
		WO-A-	9313116	08-07-93
		US-A-	5523399	04-06-96
<hr/>				
EP-A-619319	12-10-94	AU-B-	663145	28-09-95
		US-A-	5523399	04-06-96
		AU-A-	3172793	28-07-93
		AU-B-	667334	21-03-96
		AU-A-	3172893	28-07-93
		CA-A-	2126664	08-07-93
		CA-A-	2126665	08-07-93
		EP-A-	8619320	12-10-94
		WO-A-	9313115	08-07-93
		WO-A-	9313116	08-07-93
<hr/>				

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Derude Internationale No  
PLI/FR 96/01384

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 C07H17/08

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07H

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications vues
A	EP,A,0 272 110 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22 Juin 1988 voir le document en entier ---	1
A	EP,A,0 619 320 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 12 Octobre 1994 voir le document en entier ---	1
A	EP,A,0 619 319 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 12 Octobre 1994 voir le document en entier -----	1

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- 'A' document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- 'E' document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- 'L' document pouvant porter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- 'O' document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- 'P' document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- 'T' document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- 'X' document particulièrement pertinent l'invention revendiquée ne peut être considéré comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- 'Y' document particulièrement pertinent l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- '&' document qui fait partie de la même famille de brevets

1 Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

11 Novembre 1996

26 -11- 1996

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patenttaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tz. 31 651 epo nl,  
Fax. (- 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scott, J

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs à membres de familles de brevets

Demande Internationale No  
PCT/FR 96/01384

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-272110	22-06-88	DE-A- 3785315 JP-B- 2526951 JP-A- 63264495 KR-B- 9600434 US-A- 4990602	13-05-93 21-08-96 01-11-88 06-01-96 05-02-91
EP-A-619320	12-10-94	AU-B- 667334 AU-B- 663145 AU-A- 3172793 AU-A- 3172893 CA-A- 2126664 CA-A- 2126665 EP-A- 0619319 WO-A- 9313115 WO-A- 9313116 US-A- 5523399	21-03-96 28-09-95 28-07-93 28-07-93 08-07-93 08-07-93 12-10-94 08-07-93 08-07-93 04-06-96
EP-A-619319	12-10-94	AU-B- 663145 US-A- 5523399 AU-A- 3172793 AU-B- 667334 AU-A- 3172893 CA-A- 2126664 CA-A- 2126665 EP-A- 0619320 WO-A- 9313115 WO-A- 9313116	28-09-95 04-06-96 28-07-93 21-03-96 28-07-93 08-07-93 08-07-93 12-10-94 08-07-93 08-07-93